

**Tierexperimentelle Untersuchungen
über den Einfluß von Megaphen auf die
Keratitis anaphylactica**

Klaus D. Rennert



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555411_0035

AUS DER AUGENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. Rohrschneider

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN

EINFLUSS VON MEGAPHEN AUF DIE KERATITIS

ANAPHYLACTICA

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Klaus D. Rennert
aus Mühlhausen / Thür.

München 1957

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Privat-Dozent Dr. H. J. KÜCHLE
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. ROHRSCHEIDER
Dekan: Professor Dr. W. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.57

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
MEGAPHEN UND SEINE WIRKUNGSWEISE	7
MEGAPHEN BEI ALLERGISCHEN REAKTIONEN UND ENTZÜNDUNGEN	9
MEGAPHEN - WIRKUNGEN AM AUGE	11
METHODIK DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN	13
DIE AUSWERTUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE	16
UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	18
Abschnitt I: Kontrolltiere nach intracornealer Serum-Injektion	19
Abschnitt II: Megaphentiere nach intracornealer Serum-Injektion	21
Abschnitt III: Kontrolltiere nach intravenöser Serum-Reinjektion	24
Abschnitt IV: Megaphentiere nach intravenöser Serum-Reinjektion	25
BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE:	28
ZUSAMMENFASSUNG	32
LITERATURVERZEICHNIS	33

MEGAPHEN UND SEINE WIRKUNGSWEISE

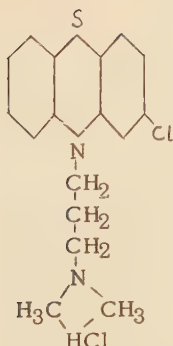
Die Idee des "künstlichen Winterschlafes", vor einigen Jahren durch LABORIT ins Leben gerufen, hat rasch weitverbreitete Anwendung gefunden und das allgemeine Interesse auf die hierbei vorwiegend verwendeten Präparate, die Phenothiazine mit ihrer umfangreichen Wirkungsweise gezogen.

Die gesteuerte Unterkühlung des Körpers, die eine Senkung aller Lebensvorgänge bezweckt, bedarf einer pharmakologischen Dämpfung des Vegetativums, einer medikamentös erzeugten Änderung der Temperaturregulation, einer Ausschaltung der normalen Wärmeproduktion. Der Zweck der Verabreichung des "lytischen Cocktails" (Megaphen, Atosil, Dolantin bzw. Hydergin, Atosil, Dolantin) ist es, die Gegenregulation gegen exogene Unterkühlung zu dämpfen, bzw. auszuschalten: es wird keine initiale Stoffwechselsteigerung mehr in die Wege geleitet, Kältezittern unterbleibt, der periphere Widerstand bleibt gleich.

Auf Grund der solchermaßen reduzierten Lebensvorgänge ist der Patient z. B. den Folgen schwerer chirurgischer Eingriffe weniger stark ausgesetzt. Der lebensbedrohliche Zustand des Schocks, gleich welcher Genese, kann durch die Hibernation vermieden werden.

LABORIT unterscheidet in der Reaktionsweise des Körpers auf Aggression bzw. Stress eine "harmonische Reaktionsschwankung", bei der es dem Körper gelingt, das gestörte Gleichgewicht durch Gegenregulation wiederherzustellen, und eine "dysharmonische Reaktionsschwankung", bei der es infolge zu hoher Reaktionsamplitude zu Entgleisungen des Vegetativums kommt.

Während man früher die Abwehr des Körpers noch zu unterstützen trachtete, fordert LABORIT die Einschränkung der animalen und vegetativen Reaktionsfähigkeit, da im Zustand der "vita minima" kritische Zeiträume leichter überstanden werden können.



Megaphen

LABORIT wandte erstmals das Augenmerk auf die zentral dämpfende und narkose-potenzierende "Nebenwirkung" der Phenothiazinderivate, die vorher nur als Antihistaminica bekannt waren. Einer ihrer wichtigsten Vertreter ist das Megaphen. (s. beistehende Formel)

Nach NEEMANN sei folgender Überblick über den Wirkungsbereich des Megaphen gegeben:

- 1) Zentral dämpfend, dosis-bedingt sedative und hypnotische Wirkung, psychische Dämpfung und Potenzierung der Hypnotica, Analgetica und Narcotica.
- 2) Peripher neuroplegisch, was besonders die starke Sympathico- und Parasympathicolysse erklärt.
- 3) Starke Adrenolysse.
- 4) Starke lokale und endoanästhetische Wirkung.
- 5) Geringe atemanaleptische Wirkung.

Die Antihistaminwirkung ist bei Megaphen weitaus schwächer als bei anderen Phenothiazinderivaten. Durch therapeutische Dosen von Megaphen wird der Adrenalineffekt umgekehrt, der Noradrenalineffekt nur reduziert (KRAUSE). Die Sympathicolysse des Megaphen überwiegt die Parasympathicolysse.

Als treffender Beweis für einen Angriffspunkt am Stammhirn sind die Versuche WERNER's anzusehen, der eine sehr stark dämpfende Wirkung an großhirnlosen Katzen nachwies. Auch der antiemetische und der Anti-Parkinson-Effekt zeigt die Hemmung zentraler vegetativer Reflexabläufe. - FRIEBEL und REICHLE schreiben dem Megaphen eine analgetische Wirkung zu, die unabhängig von dem Einfluß auf die Ho-

moithermie und dem sedativen Effekt ist und vorwiegend am zentralen Teil der Schmerzbahn, vielleicht in der formatio reticularis angreift.

PETERS, KRAIS und DORN diskutieren eine Hemmung der Hypophyse durch Megaphen und bereits LABORIT sprach über eine "chemische Hypophysektomie". Bei der engen funktionellen Koppelung von Hypothalamus und Hypophyse kann man sich hierbei das Zwischenhirn als primären Angriffspunkt des Pharmakons denken.

LINDAUER erklärt die Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch Megaphen mit Angriffspunkten am Zentralnervensystem und mit Rückwirkung auf Blutzirkulation und Stoffwechsel. WILHELMI erkennt neben zentralen bzw. neuralen Wirkungen einen direkten histioplegischen Effekt des Megaphen an, während FELLER eine Hemmung des peripheren Zellstoffwechsels für unwahrscheinlich hält. Nach SCHAUMKELL ist Megaphen ein allgemeines Zellgift, das in therapeutischen Dosen an allen Zellen gleichmäßig angreift; eine Priorität der Zwischenhirnzellen bestehe nur zu Beginn der Reaktion auf Grund der höheren Empfindlichkeit dieser Zellen.

MEGAPHEN BEI ALLERGISCHEN REAKTIONEN UND

ENTZÜNDUNGEN

Nach JENTZER können neben dem anaphylaktischen Schock andere allergische Reaktionen durch Hibernation gedämpft bzw. ausgelöscht werden, so z. B. die PRAUSNITZ-KÜSTNER-sche Reaktion und das SANARELLI-SCHWARTZMANN-sche Phänomen.

Auch BOHNSTEDT und LANZ zeigen die Einwirkung von Megaphen auf allergische Phänomene im Tierversuch: Megaphen vermag die durch Dinitrochlorbenzol-Sensibilisierung hervorgerufene ekzematoide Reaktion abzuschwächen, bzw. zu unterdrücken, ebenso durch Makrotox und Fremdeiweiß hervorgerufene hyperergische Reaktionen, sowie das SCHWARTZMANN-SANARELLI-Phänomen zu unterbinden. Dabei kann

das Megaphen, wenn es in der latenten Sensibilisierungsphase gegeben wird, seine Wirkung nicht ausüben; die Höhe des Agglutinationstitors bleibt unbeeinflusst, das heißt der Immunisierungsvorgang als solcher ist ungestört. So konnten PEDAL und ENENKEL keinen nachweisbaren Einfluß auf die Diphtherie-Antitoxinbildung durch Megaphen beim Kaninchen feststellen. Wohl aber zeigten REILLY und TOURNIER an Mäusen, die mit Coli- und Typhus-Endotoxin nachhaltig behandelt wurden, eine Hemmung der Toxinwirkung unter Megaphen.

Es handelt sich also um eine Beeinflussung des Entzündungsvorganges selbst, unabhängig von der allergischen Genese desselben.

Dementsprechend stehen die Ansichten über die Wirkung der Phenothiazine bei infektiösen Prozessen einander schroff gegenüber. Einerseits wird hier vor Anwendung der Hibernation gewarnt, da sie zwar die Symptome zum Schwinden bringt, jedoch auch auftretende Komplikationen verdeckt und durch die Entzündungshemmung der Generalisierung der Prozesse Vorschub leistet (HALPERN et al.). Heilungen schwerer und maligner Formen der Infektionskrankheiten durch Hibernation werden jedoch berichtet von CAUSSADE et al. (WATERHOUSE-FRIEDRICHSSEN-Syndrom, Encephalitis, Meningoencephalitis), HAUPT und NAGEL (Poliomyelitis) und anderen.

Nach FRIEBEL und KÄSTNER, die Untersuchungen über den Megapheneinfluß auf experimentelle Trypanosomenkrankheiten bei Mäusen durchführten, wird einerseits eine Hemmung der Vermehrung der Erreger infolge der Unterkühlung festgestellt, andererseits die Hemmung der Infektabwehr jedoch nicht sicher bestätigt.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß auch durch den natürlichen Winterschlaf Giftwirkungen unterdrückt werden können, die dann beim Erwachen des Tieres ihren üblichen Verlauf nehmen. So tritt die Giftwirkung des Colchizins bei Fledermäusen im Winterschlaf nicht auf, die Tiere sterben jedoch, sobald sie auf 25° erwärmt werden (HAUSMANN).

MEGAPHEN - WIRKUNG AM AUGE

Die medikamentöse Beeinflussbarkeit des Nervensystems durch Megaphen einerseits und die Megaphen-Wirkung auf allergisch-entzündliche Vorgänge andererseits ließen es von Interesse erscheinen, den Einfluß des Pharmakons auf entzündliche Vorgänge am Auge am Entzündungsmodell der Keratitis anaphylactica zu untersuchen.

Über den entzündungshemmenden Effekt der NNR-Hormone am Auge liegen zahlreiche experimentelle Arbeiten vor (BÖKE, CAPALBI u.a.) und entsprechende Präparate finden mit gutem Erfolg klinische Anwendung (ALAJMO).

AMANN berichtet über das anaphylaktische Verhalten des Kaninchenauges im Experiment: er erzeugt eine primäre anaphylaktische Reaktion durch subsklerale Injektion des Anaphylaktogens, eine sekundäre anaphylaktische Reaktion durch intravenöse Reinjektion desselben artfremden Serums. Unter lokaler Anwendung von Cortison am Auge werden die Reaktionen unterdrückt, während die Behandlung mit Antistin-Ciba (JOST) und Laktoflavin (VÖGEL) erfolglos blieb.

Dementsprechend könnte eine Untersuchung der Wirkungsweise des Megaphens am Auge auf eine eventuelle Ausdehnung seiner klinischen Anwendungsgebiete auf die Augenheilkunde Hinweise geben.

NUTT und WILSON berichten über die Verwendung von Chlorpromazinehydrochlorid in der Augen Chirurgie zur Regulierung des intraokularen Druckes und zur zentralen Dämpfung.

Die Firma PROMONTA (Hamburg) gibt an, daß bei hoher Dosierung und bei längerer Anwendung ihres Präparates Pacatal Akkommodationsstörungen auftreten können, die abklingen, sobald das Präparat abgesetzt wird.

Über die Wirkung des Präparates Megaphen "Bayer" am Kaninchenauge liegen folgende Feststellungen von KÜCHLE und MÜLLER vor:

Megaphen bewirkt eine Senkung des Augenbinnendruckes von mehreren Stunden Dauer, beginnend jeweils ca. 2 Std. nach Verabreichung des Pharmakons. - Ca. eine halbe Stunde nach Megaphen-Applikation tritt

stets eine Pupillenverengerung auf, die sich ebenfalls über einige Stunden erstreckt. Diese Reaktionen entsprechen der unter Megaphen stattfindenden Verschiebung der vegetativen Reaktionslage von der sympathischen zur parasympathischen Seite.

Die üblicherweise nach Cocainapplikation auftretende Pupillenerweiterung erfolgt bei den Kaninchen nach einer einmaligen Megapheninjektion nicht mehr und erreicht erst drei Tage später wieder das frühere Ausmaß. Dem entsprechen Befunde von HEIM und HAAS, daß bei weißen Mäusen die sonst durch Pervitin, Morphin und Cocain verursachte Motilitätssteigerung durch Megaphen zu fast 100 %, die Wirkung des Coffeins nur zu 66 % gehemmt wird.

Nach KÜCHLE und MÜLLER war die pupillenverengernde Wirkung von Eserin bei Tieren, die unter Megapheneinfluß standen, stets von erheblich längerer Dauer als bei den Kontrollen. - Der Priscot-Test war unter Megaphen im Vergleich zu den Leerversuchen stark abgeschwächt, d. h. die reaktive Erweiterung der pericornealen Gefäße blieb größtenteils aus, woraus auf eine Herabsetzung der Reaktionsbereitschaft im Bereich der peripheren Gefäßnerven geschlossen wird.

Zu erwähnen ist noch, daß die beim Menschen übliche Dosierung von 1 - 2 mg/kg tgl. (man geht im allgemeinen über 100 mg tgl. nicht hinaus; lediglich in der Psychiatrie sind Dosen bis zu 800 mg pro die verwendet worden) nicht auf den Tierversuch übertragen werden kann. Beim Kaninchen ist eine bedeutend höhere Dosierung notwendig, um den gewünschten Effekt zu erzielen; dementsprechend liegt auch die letale Dosis erheblich höher (KILLIAN und WEESE).

METHODIK DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

Die eigenen Untersuchungen wurden an insgesamt 23 gesunden Kaninchen durchgeführt, wobei diese Tiere nicht jünger als 4 Monate und nicht älter als 2 Jahre waren; der geschlechtliche Unterschied wurde nicht berücksichtigt. Die Versuche erstreckten sich über die Zeit von Juni 1955 bis Oktober 1955.

Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde EQUISERIN BEHRING intra-corneal injiziert, um das Phänomen der Keratitis anaphylactica zu erzeugen.

Die Applikation des Pharmakons wurde unter den üblichen Sterilitätskauteilen in folgender Weise durchgeführt: Das Auge des Kaninchens wurde durch zweimaliges Einträufeln von 3 %igem Cocain schmerz-unempfindlich gemacht und die intracorneale Injektion des Anaphylactogens angeschlossen, wobei eine EQUISERIN BEHRING-Menge von ca. 0,1 bis 0,15 ccm zwischen die Hornhautlamellen eingebracht wurde. Da die Injektion vom oberen Limbusumfang aus durchgeführt wurde, entstand stets eine Quaddel von ca. 6 mm Durchmesser in der oberen Hälfte der Cornea.

Bei diesem Vorgehen mußte man feststellen, daß nicht bei allen Tieren die vorgesehene Serum-Menge tatsächlich injiziert wurde, da die intralamelläre Spannung einen Teil der eingespritzten Flüssigkeit zwischen Einstichöffnung und Kanüle wieder auspreßt. Es ist somit nicht möglich, eine konkrete Angabe über die tatsächlich zwischen den Hornhautlamellen verbliebene Serum-Menge zu machen. Eine genaue Kenntnis der Menge des eingebrachten Anaphylactogens ist von Bedeutung, wenn man bedenkt, daß Reaktionsstärke und -geschwindigkeit von dessen Quantität gesteuert werden.

Die Injektion gelang nicht in allen Fällen *lege artis*, und zwar wurde bei einzelnen Tieren die Kanüle in die vordere Augenkammer vorgeschoben. Die Nadel wurde nach Erkennen der Fehlposition sogleich zurückgezogen und neu angesetzt und erst nach sicherer Lage in der Cornea das Serum injiziert. Im Versuchsprotokoll sind diese Fälle stets vermerkt, obwohl keinerlei Reaktionsveränderungen diesbezüglich festgestellt werden konnten.

14 Tage (in zwei Fällen 28 Tage) nach dieser Sensibilisierung wurden bei einem Teil der Tiere wiederum Injektionen von EQUISERIN BEHRING vorgenommen, und zwar erfolgte diese Reinjektion intravenös. Jedem Tier wurde, wiederum unter Beachtung der notwendigen Sterilitätskautelen, eine Serum-Menge von 4,0 ccm in die Ohrvene injiziert. Unmittelbar anschließend wurde das betreffende Kaninchen hinsichtlich seines Allgemeinverhaltens genau beobachtet, um die eventuell auftretenden Symptome eines anaphylaktischen Schocks, bzw. dessen Ausmaß festzuhalten. In regelmäßigen Zeitabständen wurden auch Pupillenweite und Augenbinnendruck gemessen.

Ein Teil der Versuchstiere wurde, beginnend am Tage der sensibilisierenden intracornealen Seruminjektion, unter Megapheneinfluß gesetzt. Zur Verwendung kam die im Handel befindliche Ampullenlösung von Megaphen "Bayer" (0,5 bzw. 2,5 %), die subcutan appliziert wurde.

Um einen guten Überblick zu gewährleisten, werden die durchgeführten Untersuchungen in 4 Versuchsabschnitte gegliedert:

- | | |
|------------------------|---|
| Versuchsabschnitt I: | 11 Kaninchen (Serie A): Erste (sensibilisierende) Seruminjektion (EQUISERIN BEHRING) intracorneal (Kontrollversuche). |
| Versuchsabschnitt II: | 12 Kaninchen (Serie B): Erste (sensibilisierende) Seruminjektion (EQUISERIN BEHRING) intracorneal bei gleichzeitiger Megaphendauerbehandlung. |
| Versuchsabschnitt III: | 7 Kaninchen (Serie A): Zweite Seruminjektion (EQUISERIN BEHRING) intravenös nach intracornealer Sensibilisierung vor 14 bzw. 28 Tagen (Kontrollversuche). |
| Versuchsabschnitt IV: | 11 Kaninchen (Serie B): Zweite Seruminjektion (EQUISERIN BEHRING) intravenös nach intracornealer Sensibilisierung vor 14 Tagen bei gleichzeitiger Megaphen-Dauerbehandlung. |

Versuchsabschnitt I und II entsprechen der erstmals von WESSELY 1911 gewählten Versuchsanordnung: Der Autor sensibilisierte ein normergisches Tier durch ein einmalig intracorneal gesetztes Allergendepot. Er beobachtete nach Ablauf einer Reihe reaktionsloser Tage das Aufflammen einer Keratitis anaphylactica, die nach einigen Tagen schnell und endgültig wieder abklang. Die Erklärung hierfür ist folgende: Grundlage für eine allergische Entzündung ist ein bereits allergisierter Organismus und ein im Körper parenteral vorhandenes Allergendepot. Nach ca. 10 Tagen hat nun im Körper des Versuchstieres eine umfangreiche Bildung von Antikörpern stattgefunden, und zwar auch in den an das noch in der Hornhaut vorhandene Allergendepot angrenzenden Zellen. Die nunmehr in Gang kommende Antigen-Antikörper-Reaktion bringt hier eine spezifische lokale Schädigung mit sich, die mit der Abgabe entzündungserregender Stoffe einhergeht.

Das hämatogen auslösbare Aufflammen einer Keratitis anaphylactica, mit dem sich Versuchsabschnitt III und IV befassen, wurde erstmals durch v. SZILY 1913 beschrieben. Es ist hierbei von Bedeutung, bei der intravenösen Reinjektion die richtige Serumdosis zu wählen, da bei zu geringen Dosen die Allergenämie völlig stumm verlaufen kann, bei hohen Dosen, falls das Tier nicht im anaphylaktischen Schock eingeht, eine allergische Entzündung in fast allen Organen des Körpers auftreten kann.

Bei den Tieren der Serie B (Versuchsabschnitt II bzw. IV) wurde am Tage der sensibilisierenden intracornealen Seruminjektion mit der Applikation von Megaphen begonnen, so daß die Kaninchen während der ganzen Versuchszeit ständig unter Megaphen einfluß standen. Die Megaphendosis wurde wegen Gewöhnungserscheinungen von anfangs 2 mal täglich 10 mg/kg nach 14 Tagen auf 2 mal täglich 15 mg/kg gesteigert.

Nach der ersten Megaphenapplikation von 10 mg/kg hatte sich bei sämtlichen Tieren eine Herabsetzung der Spontanmotilität mit sämtlichen Zeichen betonter Apathie eingestellt. Dadurch war bereits eine halbe Stunde nach der ersten Megapheninjektion die Möglichkeit gegeben, Untersuchungen, wie z. B. Augenbinnendruckmessungen durchzuführen, ohne daß das Tier die sonst bei solchen Manipulationen so störenden Abwehrreaktionen zeigte.

Nach zweiwöchiger Anwendung von Megaphen blieben die Tiere wieder relativ munter und lebhaft. Der Augenbinnendruck, der anfangs unter der Megaphenmedikation abzusinken pflegte, war nicht mehr verändert und auch der gefäßerweiternde Priscoleffekt wurde wieder nachweisbar.

Dieses am Auge exakt faßbare Nachlassen der Wirkung des Megaphens bei protrahierter Anwendung bestätigt entsprechende Beobachtungen über die Gewöhnung an das Pharmakon von LOESER, LEHMANN, WIRTH u.a.

Die oben erwähnte, durch diese Beobachtungen notwendig gewordene Erhöhung der Megaphendosis wurde am Tage der intravenösen Reinjektion vorgenommen.

Die von der Anwendung am Menschen her bekannten Unverträglichkeitserscheinungen bei wiederholten subcutanen Megapheninjektionen, die auf die Reizwirkung durch die stark saure Lösung zurückgeführt werden, traten bei den Kaninchen trotz Wechsels der Injektionsstellen gelegentlich auf, konnten jedoch durch Verdünnung der Megaphenlösung mit physiologischer Kochsalzlösung (1 : 5) weitgehend herabgesetzt und zum Teil vermieden werden.

DIE AUSWERTUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE

Um einen Eindruck von der praktischen Durchführung der Versuche und ihrer Ergebnisse zu vermitteln, sollen im folgenden Abschnitt einige Auszüge aus den Versuchsprotokollen angeführt werden. - Die entzündlichen Veränderungen der Hornhaut wurden im Protokoll festgehalten. Das Ausmaß der im Einzelfall beobachteten entzündlichen Reaktionen an den vorderen Augenabschnitten wurde anschließend zur vereinfachten Wiedergabe der Versuchsergebnisse in Form von Zahlen ausgedrückt. Die römischen Zahlen I - IV geben eine grobe Einteilung (keine, leichte, mittelschwere und schwere Entzündung), während die arabischen Zahlen 0 - 7 noch differenzierter das unterschiedliche Ausmaß der Entzündungsreaktion ausdrücken sollen. Letztere werden entsprechend den täglichen Kontrollen in der Reihenfolge der Versuchstage angegeben. Diese Art der Auswertung wurde bereits von KÜCHLE angewandt und ist hier übernommen worden.

- I. Keine Entzündung: Reaktionsgrad 0: Auge bleibt reizfrei, Hornhaut bis auf zarte Stichkanaltrübung klar; tiefere Augenabschnitte unauffällig.
- II. Leichte Entzündung: Reaktionsgrad 1: Geringe pericorneale Injektion, Hornhaut bis auf zarte hauchige Trübung der Stichkanalumgebung klar; Iris unauffällig.
- oder: Reaktionsgrad 2: Mäßige ziliare Injektion; feinere Hornhauttrübung, die das Injektionsgebiet nicht überschreitet; Iris nur wenig hyperämisch; Pupille nicht oder kaum verengert; Kammerwasser höchstens hauchig getrübt.
- III. Mittelschwere Entzündung: Reaktionsgrad 3: Deutliche ziliare Injektion; dichtere Trübung der Hornhaut im Injektionsgebiet, die mehrere Tage anhält und in deren Bereich sich später das Randschlingennetz der Bindehaut etwas verschiebt; deutliche Kammerwassertrübung; Irishyperämie, etwas enge Pupille.
- oder: Reaktionsgrad 4: Starke gemischte Injektion; dichtere Hornhauttrübung im Injektionsbereich, in die später Gefäße einsprossen; zartere Trübung der übrigen Hornhaut, die häufig den Limbusumfang bevorzugt; deutliche Hyperämie und Reliefvergrößerung der Iris; Pupille eng, etwas Exsudat in der Vorderkammer.
- IV. Schwere Entzündung: Reaktionsgrad 5: Sehr starke gemischte Injektion, ausgedehnte dichtere Hornhauttrübung mit nachfolgender deutlicher Vaskularisation; Iris stark hyperämisch, Pupille eng, reichlich Exsudat in der Vorderkammer.

- oder: Reaktionsgrad 6: Sehr starke gemischte Injektion, dichtere Trübung der gesamten Hornhaut mit späterer Vaskularisation; deutliche Entzündungserscheinungen an den nur noch verschwommen einzu-
zusehenden tieferen Augenabschnitten.
- oder: Reaktionsgrad 7: Maximaler Reizzustand, totale dichte Hornhauttrübung, die den Einblick in die tieferen Augenabschnitte verwehrt; später meist starke Vaskularisation der Hornhaut, die von allen Seiten her bis in das Parazentrum reicht. Trotzdem Rückbildung mit keinen oder nur geringfügigen Residuen in Form zarter maculae corneae.

Dieses Zahlensystem vermittelt den Ablauf der entzündlichen Reaktionen und deren Intensitäten. Um eine günstige Vergleichsmöglichkeit der Entzündungsstärke bei den einzelnen Tieren zu gewährleisten, werden jeweils die in einer Reihe vorliegenden Zahlen addiert. Die so erhaltene Summe, die sogenannte "Entzündungszahl" bietet nun die Möglichkeit, auf einen Blick den Unterschied in der Reaktionsstärke zwischen den mit Megaphen behandelten und den Kontrolltieren festzustellen. Das Zahlensystem stellt natürlich nur ein relatives Maß des mit unbewaffnetem Auge festgestellten Veränderungsprozesses dar.

UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Während im ersten Versuchsabschnitt die 11 verwendeten Tiere unvorbehandelt intracorneale Seruminjektionen erhielten, wurden die Tiere des Versuchsabschnittes II, bei dem 12 Kaninchen Verwendung fanden, zusätzlich unter Megaphen gesetzt.

VERSUCHSABSCHNITT I:

Die 11 nicht vorbehandelten Kontrolltiere

K 80, 81, 85, 86, 87, 88, 134, 135, 136, 137, 138

wiesen folgende Reaktionen auf:

Bei den Tieren K 88, 134 - 138, also insgesamt 6 Kaninchen, löste die erste Seruminjektion das WESSELY-sche Phänomen wie erwartet aus. Einen Tag post injectionem zeigten die behandelten Augen der Tiere - es war jeweils das rechte Auge verwendet worden - geringe entzündliche Erscheinungen, wie sie als Folge des gesetzten Traumas aufzutreten pflegen, aber die Trübung im Injektionsbereich klang in den nächsten Tagen bis zum Verschwinden ab. In den darauffolgenden Tagen zeigten sich keinerlei Veränderungen, die behandelten Augen blieben völlig unauffällig. Mit Ausnahme eines Falles (K 136) flammte zwischen dem 7. und 9. Tag nach der Injektion ganz plötzlich die Entzündungserscheinung wieder auf, diesmal waren sie entschieden stärker als zu Beginn des Versuches. Es entwickelte sich eine mittelschwere bis schwere Keratitis anaphylactica mit der entsprechend dichten Hornhauttrübung. Die Hornhauttrübung blieb aber keineswegs bei allen Tieren auf das Injektionsgebiet beschränkt, sondern nahm unter Ausdehnung in den darauffolgenden Tagen zu. 14 Tage nach der ersten Injektion bestanden die Corneatrübungen meist noch unverändert.

Eine außerordentlich schwere Hornhautentzündung dieser Art konnte bei K 135 festgestellt werden; hier kam es zu einer sehr ausgedehnten Hornhautparenchymtrübung mit einer schmalen Vaskularisierungszone um das ganze Limbusgebiet. Diese Reaktion wurde Grad 5 zugeordnet.

Diese primäre Reaktion, die als erste Phase des WESSELY-Phänomens bezeichnet wurde (MERTÈ) und als örtliche Serumkrankheit aufzufassen ist, war meist mit einer sekundären Iritis (Irishyperämie, enge Pupille, Exsudation in die Vorderkammer) verbunden.

Als Beispiel sei ein Auszug aus den Versuchsprotokollen von K 134 gegeben:

Es handelt sich um ein weibliches Tier, ca. 1 Jahr alt, Gewicht 3650 g, äußerlich unauffällig, Augen reizfrei.

Die intracorneale Injektion am rechten Auge wurde in der beschriebenen Weise durchgeführt und danach täglich der Augenbefund festgehalten:

1. Tag: Re noch wenig gereizt, hauchige Stichkanaltrübung, Grad 1. - Li reizfrei, o. B.
2. - 7. Tag: Re fast reizfrei, Grad 1. - Li reizfrei o. B.
8. Tag: Re mittelstarker gemischter Reizzustand, Hornhaut jedoch klar, Grad 2. - Li reizfrei, o. B.
9. Tag: Re mittelstark gereizt, Hornhaut klar, Grad 2. - Li reizfrei, o. B.
10. Tag: Re stark gereizt, Hornhaut im oberen Umfang getrübt, Grad 4. - Li reizfrei, o. B.
11. Tag: Re stark gereizt, Hornhaut überall dichter getrübt als gestern, Grad 4. - Li reizfrei, o. B.
12. Tag: Re deutlicher Reizzustand, ausgedehnte Hornhauttrübung, bes. ringförmig um den Limbus, mäßiges Pupillarexsudat, Pupille enger als li, Iris deutlich hyperämisch. Grad 4. - Li reizfrei, o. B.
13. Tag: wie 12. Tag.
14. Tag: Re stark gemischt gereizt, mäßig dichte Hornhauttrübung (hauchig) am ganzen Umfang, Iris stark hyperämisch, Relief vergrößert, Pupille eng, etwas Pupillarexsudat; Grad 4. - Li reizfrei, o. B.

	re	li
Pupille	2,5 mm	6,6 mm
Tension	11	7 (Skalenteilstriche des Schiötz-Tonometers bei 7,5 g Belastung).

Bei den übrigen 5 Tieren dieses Versuchsabschnittes (K 80, 81, 85, 86, 87) entstand trotz aller Sterilitätsmaßnahmen in den ersten Tagen post injectionem eine mittelschwere bis schwere Keratitis, deren Bild sich deutlich von dem bereits beschriebenen unterschied. Es manifestierte sich in Form einer eitrigen Infiltration im Injektionskanal und in einem Fall sogar in Form eines größeren zentralen Hornhautabszesses. Es mußte daher das Vorliegen einer Infektion angenommen werden, die das schwere Bild einer Keratitis schon zu Anfang in Erscheinung treten ließ und somit die erste Phase des WESSELY-Phänomens überdeckte. Interessant war die Feststellung, daß dieser Zustand trotz der schwerer. Infektion der Hornhaut mit allen üblichen Begleiterscheinungen bis auf geringe Residuen, zarte schneeflockenartige Hornhauttrübung, abklang.

Tabelle 2 zeigt die unter den beschriebenen Versuchsbedingungen aufgetretenen Reaktionsgrade bei den 12 unter Megapheneinfluß stehenden Kaninchen im Verlauf von 14 Tagen nach der intracornealen Serum-injektion am rechten Auge.

Tabelle 2:

Kan. Nr.	Auge	Reaktionsgrade vom 1.- 14. Tage nach der Seruminjektion	"Entzündungszahl"
123	R. A.	1,0,0,0,0,0,0,0,0,1,2,2,2,1,	9
124	R. A.	2,1,1,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,	4
125	R. A.	1,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,	1
126	R. A.	1,0,0,0,0,0,0,0,1,2,3,3,3,2,	15
127	R. A.	1,0,0,0,0,0,0,0,2,2,2,1,1,0,	9
128	R. A.	1,1,1,1,1,1,0,0,0,0,0,0,0,0,	6
139	R. A.	0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,1,1,0,0,	2
140	R. A.	1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,2,2,2,	17
141	R. A.	0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,1,2,3,2,	8
142	R. A.	1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,2,2,2,1,1,	17
143	R. A.	1,0,0, Exitus	--
144	R. A.	0,0,0,0,0,0,2,2,1,1,1,1,1,1,	10

Man sieht sofort, daß die Keratitis anaphylactica hier in bedeutend geringerem Ausmaß zum Ausbruch kam, als bei den Kontrolltieren. - K 143 kam nach 3 Tagen ad exitum. Bei K 124, K 125 und K 128 blieb das Auftreten der Keratitis nach 7 - 9 Tagen, die sog. erste Phase des WESSELY-Phänomens, völlig aus. K 139 und K 141 zeigten ferner überhaupt keine Reizerscheinung nach der Injektion.

Als Beispiel seien die Protokollauszüge von K 141 angeführt:

Gewicht zu Beginn des Versuches 3950 g, Tier äußerlich unauffällig, o. B., Augen reizfrei.

Intracorneale Equiserin-Injektion 1 Std. nach Applikation der ersten subcutanen Megapheninjektion.

1.-9. Tag: Augen beiderseits reizfrei, o.B.

10. Tag: Gewicht auf 3300 g abgesunken.

Augenbefund: re ganz gering ziliar gereizt, noch Grad 0; li reizfrei, o.B.

11. Tag: re gering ziliar gereizt, Grad 1; li reizfrei o.B.

12. Tag: re mäßig ziliare Injektion, Grad 2; li reizfrei, o.B.

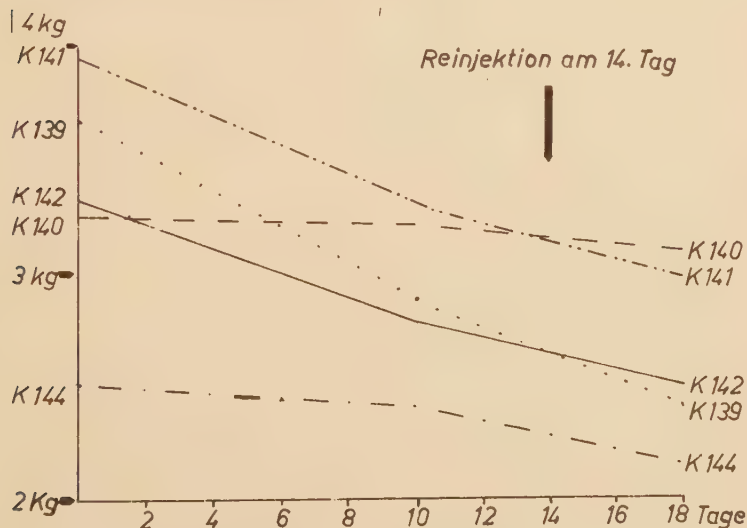
13. Tag: re deutlich ziliar gereizt, zarte hauchige Trübungen der Hornhaut im oberen Umfang; Irishyperämie, etwas enge Pupille, Grad 3; - li reizfrei, o. B.

14. Tag: re Reizung etwas zurückgegangen, Hornhauttrübung gleichbleibend, Iris etwas hyperämisch, Grad 2; - li reizfrei, o.B.

	re	li
Pupille	6 mm	8 mm
Tension	13	8 (Skalenteilstriche des Schiötz-Tonometers bei 7,5 g Belastung).

Abbildung 1:

Gewichtskurve der Tiere K 139, 140, 141, 142, 144 (Wägung am 1., 10. und 18. Tag der laufenden Versuche):



Ordinate: Tiergewicht in kg.

Abszisse: Zeit nach Beginn der Megaphenbehandlung.

Es war bei den Versuchstieren ziemlich rasch eine Gewöhnung an das Megaphen eingetreten. Die anfangs ziemlich apathischen Tiere waren mit der Zeit wieder munter geworden; die Freßlust, die teilweise nachgelassen hatte, normalisierte sich wieder. Dies kommt auch in der anfänglich teilweise recht empfindlichen Gewichtsabnahme zum Ausdruck, die später meist nicht mehr so ausgeprägt war.

Die Megaphendosis wurde aus oben erwähnten Gründen von anfangs 2 mal 10 mg/kg täglich nach 14 Tagen auf 2 mal 15 mg/kg erhöht.

VERSUCHSABSCHNITT III:

Aus der Serie der Kontrolltiere wurde bei

K 81, 88, 134, 135, 136, 137, 138

eine intravenöse Reinjektion desselben Serums vorgenommen. Es sollte auf diese Weise der von SZILY und ARISAWA beschriebene sog. IV. Typ der Hornhautanaphylaxie ausgelöst werden. Es wurden jedem Tier 4,0 ccm EQUISERIN BEHRING in die Ohrvene injiziert und anschließend die mehr oder weniger deutlichen Erscheinungen des anaphylaktischen Schocks beobachtet, sowie laufend Pupillenweite und Augendruck gemessen.

K 88 kam im anaphylaktischen Schock unter stärkeren Krämpfen ad exitum. Der Sektionsbefund zeigte im histologischen Bild an beiden Augen in den kleinen Gefäßen des Hornhautrandes Ansammlungen eosinophiler Leukozyten.

Die übrigen Tiere zeigten größtenteils wenige Minuten nach der Injektion Dyspnoe, Zyanose, Temperaturabfall und Somnolenz, einige kurz anhaltende krampfartige Zuckungen.

Das Pupillenverhalten der Kontrolltiere wies folgende Besonderheiten auf: bei 3 Tieren blieb die Pupillenweite nach der intravenösen Reinjektion unverändert, bei 2 Kaninchen trat eine deutliche Pupillenverengerung an beiden Augen ein und die übrigen beiden zeigten die von SZILY und ARISAWA beschriebene einseitige Miosis am vorbehandelten Auge.

Der Augenbinnendruck sank bei den meisten Tieren innerhalb der ersten 10 - 15 Minuten post injectionem für ca. eine halbe Stunde deutlich ab.

Bei einigen Tieren trat anschließend eine reaktive Augenbinnendrucksteigerung auf.

Einzelheiten über das Wiederaufflackern der entzündlichen Reaktion am vorbehandelten Auge sind aus Tabelle 3 zu entnehmen. In ihr ist jeweils als Zahl vor dem Querstrich der Entzündungsgrad vor der intravenösen Reinjektion angegeben, weil dessen Kenntnis für die Beurteilung des Ausmaßes der durch die Reinjektion hervorgerufenen Entzündungserscheinungen von Bedeutung ist.

Tabelle 3:

Kan. Nr.	vorbe-handel-tes Auge	Tag d. i. V. Re-injek-tion	Reaktionsgrad vor- und vom 1. - 14. Tage nach der Serumreinjektion	Keratitis-rezidiv + oder -
<u>Gruppe A: Kontrolltiere</u>				
81	R. A.	28.	0/4,5,4,4,4,4,3,3,2,2,2,2,2,2,	+
88	R. A.	28.	0/Exitus im anaphylaktischen Schock	?
134	R. A.	14.	4/4,5,5,5,5,5,5,6,7,6,6,4,3,2,	+
135	R. A.	14.	4/6,6,6,4,4,3,3,3,2,2,2,1,1,0,	+
136	R. A.	14.	0/0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,	-
137	R. A.	14.	4/6,6,6,6,6,6,6,5,5,4,3,3,2,2,	+
138	R. A.	14.	3/4,4,3,3,3,2,2,2,1,1,1,1,1,1,	+

K 136, das vorher bereits kein Auftreten der ersten Phase des WESSELY-Phänomens gezeigt hatte, blieb reaktionslos. Die übrigen Tiere zeigen ein deutliches Aufflackern der anaphylaktischen Hornhautentzündung.

VERSUCHSABSCHNITT IV:

Zur Verwendung kamen

K 123, 124, 125, 126, 127, 128, 139, 140, 141, 142, 144.

Die Megaphendosis bei diesen 11 Tieren war am Tag der intravenösen Reinjektion von 2 mal täglich 10 auf 2 mal täglich 15 mg/kg erhöht

worden und das Pharmakon wurde in dieser Dosis während des ganzen Zeitraumes der Beobachtung weiter appliziert.

Die bei den Kontrolltieren des Versuchsabschnittes III beschriebenen Symptome des anaphylaktischen Schocks traten in Versuchsabschnitt IV nach intravenöser Reinjektion von 4,0 ccm größtenteils überhaupt nicht oder nur in abgeschwächtem Maße auf.

Die Tagelle 4 bringt eine Gegenüberstellung der Tiere der Versuchsabschnitte III und IV bezüglich des Ausmaßes des anaphylaktischen Schocks:

Tabelle 4:

Tiergruppe	Zahl der Tiere	Ausmaß des anaphylaktischen Schocks			
		0	+	++	Exitus
A	7	1	4	1	1
B	11	9	1	1	-
gesamt:	18	10	5	2	1

Im Verhalten der Pupillenweite und des Augenbinnendrucks direkt nach der Reinjektion bestanden keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Tieren der Versuchsabschnitte III und IV.

Das Wiederaufflammen der Keratitis anaphylactica vollzog sich bei den Megaphentieren unter bedeutend geringeren Entzündungserscheinungen als bei den Kontrolltieren des Versuchsabschnittes III.

Hierüber gibt Tabelle 5 nähere Auskunft.

Tabelle 5:

Kan. Nr.	vorbe- handel- tes Auge	Tag d. i. V. Re- injek- tion	Reaktionsgrad vor- und vom 1. - 14. Tag nach der Serumreinjektion	Keratitis- rezidiv + oder -
<u>Gruppe B: gleichzeitige Megaphenbehandlung</u>				
123	R.A.	14.	1/1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 0, 0,	-
124	R.A.	14.	0/1 Exitus	+ ?
125	R.A.	14.	0/1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,	(+)
126	R.A.	14.	2/2, 2, 2, 2, 2, 1, 1, 1, 1, 0, 0, 0, 0,	-
127	R.A.	14.	0/4, 3, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,	+
128	R.A.	14.	0/1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,	(+)
139	R.A.	14.	0/0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,	-
140	R.A.	14.	2/2, 2, 2, 2, 2, 2, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,	-
141	R.A.	14.	2/4, 3, 3, 2, 2, 2, 2, 2, 2, 2, 0, 0,	+
142	R.A.	14.	1/1, 1, 1, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,	-
144	R.A.	14.	1/1, 1, 1, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,	-

K 124 kam am Tage nach der intravenösen Reinjektion ad exitum. Die bei K 88 bei der Sektion gefundene Ansammlung eosinophiler Leukozyten in den Gefäßen des Hornhautrandes war hier nicht mehr nachzuweisen.

6 Tiere zeigten überhaupt kein Aufflackern der entzündlichen Reaktion nach der Reinjektion, bei den übrigen 4 Kaninchen war nur eine mäßig starke Keratitis entstanden.

Der Verlauf der Keratitis anaphylactica nach der Reinjektion bei den letztgenannten 4 Tieren sei nochmals am Beispiel des Tieres 141 veranschaulicht:

Am Tage der Reinjektion bestand am rechten Auge des Tieres noch eine Entzündung vom Reaktionsgrad 2. Anschließend konnten folgende Befunde erhoben werden:

1. Tag: Re Hornhaut deutlich gereizt, Hornhauttrübung stärker als am Vortag, Pupille eng, Iris hyperämisch, Grad 4. - Li noch leichte Reizung vom Messen.

2. Tag: Re noch mäßig gereizt, zarte Hornhauttrübung, Grad 3. - Li reizfrei, o. B.
3. Tag: Re noch mäßig gereizt, Grad 2 - 3. - Li reizfrei, o. B.
4. Tag: Re noch mäßig gereizt, Grad 2. - Li reizfrei, o. B.
5. - 7. Tag: Beiderseits unverändert.
8. Tag: Re reizfrei, feine Hornhautgefäße im oberen Umfang, ganz zarte Hornhauttrübung, Grad 2. - Li reizfrei, o. B.
9. Tag: Beiderseits unverändert.
10. Tag: Re reizfrei; immer noch sehr zarte, im Rückgang begriffene Hornhauttrübung, Grad 2. - Li reizfrei, o. B.
11. und 12. Tag: Beiderseits unverändert.
13. und 14. Tag: Re reizfrei, Hornhauttrübung verschwunden, Grad 0. - Li reizfrei, o. B.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Die Untersuchungsergebnisse haben gezeigt, daß sowohl die erste Phase des WESSELY-Phänomens (Keratitis anaphylactica als Folge einer intra-cornealen Seruminjektion), als auch das Aufflackern der entzündlichen Reaktion am Ort der ersten Einwirkung durch eine intravenöse Reinjektion durch Megapheneinfluß beträchlich gehemmt werden konnten.

Tabelle 6 und 7 geben diese Verhältnisse in kürzester Form zusammengefaßt wieder:

Tabelle 6:

Art der Versuchsanordnung	Tierzahl	Mittelwert der Entzündungszahl
unvorbehandelte Kontrolltiere	6	26
Tiere unter Megapheneinfluß	11	9

Tabelle 7:

Übersicht über die Häufigkeit des Aufflackerns der Entzündung bei Kontroll- und Megaphentieren:

Serie A: Kontrolltiere		Serie B: Megaphentiere	
Kan. Nr.	Keratitis- rezidiv + oder -	Kan. Nr.	Keratitis- rezidiv + oder -
81	+	123	-
134	+	125	(+)
135	+	126	-
136	-	127	+
137	+	128	(+)
138	+	139	-
		140	-
		141	+
		142	-
		144	-

Interessant ist auch, daß sogar die sofortige Reaktion auf den Eingriff der intracornealen Seruminjektion bei den unter Megapheneinfluß stehenden Tieren meist schwächer in Erscheinung trat, als bei den Kontrolltieren.

Somit muß eine Einwirkung des Megaphens auf den entzündlichen Vorgang als solchen angenommen werden, da ja zu diesem Zeitpunkt eine Sensibilisierung des Körpers noch gar nicht stattgefunden haben konnte. Der Sensibilisierungsvorgang selbst blieb unbeeinflußt, lediglich die sichtbaren Folgen desselben - bei Vorhandensein von Antigen im sensibilisierten Körper - wurden unterdrückt.

Diese Schlüsse stehen in Einklang mit den bereits erwähnten Befunden von JENTZER, BOHNSTEDT und LANZ, PEDAL und ENENKEL, sowie REILLY und TOURNIER.

Es taucht auch wieder in diesem Zusammenhang die Frage des Angriffspunktes des Megaphens auf.

HANSEN zieht für die Wirkung des Megaphens bei allergischen Reaktionen unter anderem dessen Antihistamineffekt in Betracht, der die Wirkung des bei der Antigen-Antikörper-Reaktion freigesetzten Histamins verhindert, außerdem das Außer-Funktion-Setzen afferenter Schmerzbahnen, sowie die Blockade der reflektorischen Erregung des vegetativen Nervensystems.

SCHAUMKELL vertritt einen allgemeinen peripheren Angriffspunkt des Megaphens, und zwar an intracellulären Fermentsystemen. Nach seiner Ansicht sind dabei auch Enzyme betroffen, die für die Antikörperbildung notwendig sind. Letztere Ansicht kann durch die oben erwähnte Feststellung widerlegt werden, da die Antikörperbildung bei der Megaphenwirkung unbeeinflusst bleibt. - Die von BRUSCHA festgestellte, zumindest relative Gamma-Globulinverminderung nach längerer Largactilverabreichung dürfte wohl auf eine Dysproteinämie infolge Inanition zurückzuführen sein (vergleiche die hier festgestellte Gewichtsabnahme unter Megaphen).

Es darf in erster Linie der Angriffspunkt des Megaphens am Stammhirn nicht vergessen werden. Die Befunde von KÜCHLE und MÜLLER über die Senkung des Augenbinnendrucks und die mitotische Wirkung des Megaphens sprechen in erster Linie für eine nervale Wirksamkeit des Pharmakon. Hiervon ausgehend ist anzunehmen, daß vegetativ-nervöse Vorgänge beim anaphylaktisch-entzündlichen Geschehen eine bedeutende Rolle spielen.

Nach HANSEN muß bei allergischen Erkrankungen eine reaktive Mitbeteiligung des Zentralnervensystems angenommen werden.

Die Dämpfung des Vegetativums durch Megaphen, in erster Linie auf Grund seines zentralen Angriffspunktes, kann also als Hauptursache für seinen dämpfenden Einfluß auf die Keratitis anaphylactica angesehen werden.

Im Rahmen der durchgeführten Versuche konnte gezeigt werden, daß der anaphylaktische Schock bei der Pferde-Serum-Reinjektion unter Megaphen nicht nur in geringerem Ausmaß, sondern bei vielen Tieren überhaupt nicht auftrat. Deutlich ausgeprägte Schocksymptome lagen

nur bei 2 von 11 Megaphen-Tieren vor.

Diese Feststellung bestätigt ähnliche Beobachtungen von BOHNSTEDT, daß Megaphen in hohem Maße geeignet erscheint, die Entgleisung des Vegetativums im anaphylaktischen Schock zu unterdrücken.

Untersuchungen des Pupillenverhaltens nach der intravenösen Reinjektion wurden vor allem deshalb durchgeführt, weil von SZILY und ARISAWA mitgeteilt haben, daß im Anschluß an diese eine kurzdauernde, aber deutliche Pupillenverengung auftritt, die auf das mit Serum vorbehandelte Auge beschränkt bleibt. Es war daher nicht nur von Interesse, diese Beobachtung nachzuprüfen, sondern auch festzustellen, ob die Tiere der beiden Gruppen ein in dieser Richtung unterschiedliches Verhalten zeigen würden. Wie bereits unter den Ergebnissen des III. und IV. Versuchsabschnittes berichtet, zeigte es sich jedoch, daß dies nicht der Fall war. Dies gilt auch für die oft nach der Seruminjektion beobachtete Senkung des Augenbinnendruckes.

Die Tatsache, daß die Reaktion der Pupille und des Augenbinnendruckes im anaphylaktischen Schock durch Megaphen keine wesentliche Änderung erfährt, zeigt an, daß wohl das äußere Erscheinungsbild des Schocks im Groben gesehen erheblich gedämpft oder unterdrückt werden kann (siehe Tabelle 4), daß aber die Schwankungen der vegetativen Reaktionslage hier nicht ganz beseitigt werden können.

Man kann Parallelen ziehen zwischen der hier beobachteten Unterdrückung des anaphylaktischen Schocks und der Anwendung der Hibernation in der Klinik zur Beeinflussung des posttraumatischen oder postoperativen Schocks und des Schocks nach ausgedehnten Verbrennungen.

Dämpfung allergischer Krankheiten durch Phenothiazine ist bereits klinisch durchgeführt worden. So sah man Erfolge bei Urticaria, Pruritis, Quincke-Ödem, Serumexanthem, Heufieber, Rhinitis vasomotorica und auch bei Asthma (HANSEN).

Dementsprechend ist auf Grund der hier vorliegenden Versuchsergebnisse eine klinische Verwendung des Megaphens auch bei Augenentzündungen in Erwägung zu ziehen.

ZUSAMMENFASSUNG

Auf Grund der zentral dämpfenden und peripher neuroplegischen Wirkung der Phenothiazinkörper wird die Frage aufgeworfen, ob eine entzündliche Reaktion am Auge durch das Präparat Megaphen "Bayer" beeinflusst werden kann.

Die Versuche wurden am Entzündungsmodell der Keratitis anaphylactica beim Kaninchen durchgeführt. Bei 23 Tieren wurde eine sensibilisierende intracorneale Injektion von 0,1 ccm Equiserin Behring vorgenommen, die zum Auftreten einer Keratitis anaphylactica am 7. - 9. Tag post injectionem führte. Am 14. Tage wurde eine Menge von 4,0 ccm Equiserin Behring intravenös reinjiziert, um das eventuelle Auftreten eines anaphylaktischen Schocks und das Wiederaufflammen der Keratitis zu beobachten.

12 Versuchstiere standen von Beginn bis Ende der Untersuchungen unter Megaphenwirkung (anfangs 2 mal 10 mg/kg Körpergewicht, nach 14 Tagen wegen Gewöhnungserscheinungen 2 mal 15 mg/kg täglich).

Es trat bei den unter Megaphen stehenden Kaninchen im Vergleich zu den Kontrolltieren eine bedeutend geringere Entzündungsreaktion auf. Dies galt sowohl für die erste Phase der Keratitis anaphylactica nach der intracornealen Sensibilisierung, als auch für deren Aufflackern nach der intravenösen Serumreinjektion. Auch die Erscheinungen des anaphylaktischen Schocks konnten durch Megaphen gedämpft oder sogar völlig unterdrückt werden.

Anschließend wird darüber diskutiert, daß die Dämpfung entzündlicher Augenprozesse durch Megaphen an die Bedeutung nervaler Vorgänge für den Ablauf eines entzündlichen Geschehens am Auge denken lassen muß.

LITERATURVERZEICHNIS

- Alajmo, A.: Bull. Ocul. 34, 3, (1955).
- Amann, K.: Arch. Tierheilk. 94, 614, (1952).
- Arisawa, U.: Die Anaphylaxie i. d. Augenheilk.,
Enke-Verl. Stuttg. 1914;
Zeitschr. Immunitätsforschung 22, 79, (1914).
- Bohnstedt, R.: Münch. Med. Wschr. 1955, 961.
- Bohnstedt, R. und W. Lanz:
Arch. exp. Path. Pharm. 227, 488, (1956).
- Böke, W.: Zentralbl. ges. Ophthalm. 68, 328, (1956).
Kongressbericht ü. d. Zusammenkunft d.
Deutschen Ophthalmolog. Ge. i. Heidelberg.
- Bruscha, W.: Klin. Wschr. 1954, 669 und 805.
- Capalbi, S.: Arch. Ottalm. 59, 409, (1955).
- Caussade, L., N. Neimann, S. Stehlin, M. Pierson:
Rev. Med. Nancy 79, 73, (1954).
- Feller, K.: Arch. exp. Path. Pharm. 226, 269, (1955).
- Friebel, H. und H. Kästner:
Arch. exp. Path. Pharm. 225, 210, (1955).
- Friebel, H. und C. Reichle:
Arch. exp. Path. Pharm. 226, 551, (1955).
- Halpern, B.N., J. Dumas, H. Reber:
C. r. Soc. Biol. (Paris) 149, 1563, (1949).
- Hansen, K.: Allergie. Stuttg. 1957, (Thieme-Verlag).
- Haupt, H. und W. Nagel: Mschr. Kinderheilk. 102, 4, (1954).
- Hausmann: Pflügers Arch. Physiol. 113, 317, (1906).

- Heim, F. und B. Haas: Arch. exp. Path. Pharm. 226, 395 (1955).
- Jentzer, A.: Ann. d'Endocrin. 13, 705, (1952).
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 10, 12, (1954).
- Jentzer, A., N. Corboud, A. Muller: Anaesthesist 3, 36, (1954).
- Jost, P.: Diss. Zürich 1950.
- Killian, H. und H. Weese: Die Narkose. Thieme Verl. Stuttg. 1954.
- Köllner, H.: Arch. Augenheilk. 75, 183, (1913).
- Krause, D.: Dt. tierärztl. Wschr. 1955, 38.
- Küchle, H. J.: Experimentelle Studien zur nervalen Beeinflussbarkeit d. Auges u. seiner Bereitschaft zur Entzündung. - Habilitationsschrift, München 1956.
- Laborit, H.: Réaction organique à l'agression et choc. Masson & Cie, Paris 1952
Resistance et soumission en physiologie, Masson & Cie, Paris 1954
Anaesthesist 3, 30, (1954).
Arch. exp. Path. Pharm. 222, 41 (1954).
Langenb. Arch. Dt. Ztschr. Chir. 279, 723, (1954).
- Lehmann, H.E.: Der Nervenarzt, 25, 322, (1954).
- Lindauer, V.: Arch. exp. Path. Pharm. 229, 253 (1956).
- Loeser, A.: Klin. Wschr. 1954, 265 und 661
- Merthé, H.J.: Exper. Untersuchungen über einige Probleme d. Hornhautanaphylaxie. Habilitationsschrift München 1953.
- Müller, R. Diss. München in Vorbereitung.

- Neemann, H.: Veterinärmed. Nachrichten, Inhaltsverz.
1956, 253.
- Nutt, A.B. und Wilson, H.L.J.:
Brit. Med. J. 4928, 1457, (1955).
- Pedal, H.W. und H.J. Enenkel:
Arch. exp. Path. Pharm. 227, 142, (1955).
- Peters, K., W. Krais, H. Dorn:
Arch. exp. Path. Pharm. 229, 182, (1956).
- Reilly, J. und Tournier, P.:
Press. Med. 1953, 1031.
- Schaumkell, K.W.: Arch. exp. Path. Pharm. 225, 381, (1955)
Wiener Klin. Wschr. 1955, 282.
- von Szily, A.: Klin. Mbl. Augenheilk. 51, 164, (1913 I).
- Vögli, F.: Diss. Zürich 1951.
- Werner, G.: Arch. exp. Path. Pharm. 222, 168, (1954).
- Wessely, K.: Münch. Med. Wschr. 1911, 1713.
- Wilhelmi, G.: Arch. exp. Path. Pharm. 227, 497, (1956).
- Wirth, W.: Ref. Dt. Ges. Chir. u. Inn. Med. München
1954.

Am Schlusse meiner Arbeit habe ich den Wunsch, Herrn Professor Dr. Rohrschneider meinen aufrichtigen Dank auszusprechen für die gütige Erlaubnis, die Versuche in der Augenklinik durchführen zu dürfen.

Ebenso fühle ich mich Herrn Privatdozenten Dr. med. Küchle zu größtem Dank verpflichtet für die Überlassung des Themas, für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und für die wertvollen Hinweise bei der Abfassung der Arbeit.

Lebenslauf

Als Sohn des im 2. Weltkrieg gefallenen Kaufmannes Otto Rennert und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Schlegel, wurde ich, Klaus-Dieter Rennert, am 8.1.1928 in Mühlhausen in Thüringen geboren.

Ich besuchte von 1934 - 1938 die Volksschule in Weimar und wurde Ostern 1938 in die Schillerschule, Oberschule für Jungen zu Weimar aufgenommen. Hier fand ich 1946 nach Rückkehr aus der Gefangenschaft einen Abschluß durch die Reifeprüfung. Um mein 1946 in Jena begonnenes Medizinstudium in Westdeutschland fortsetzen zu können, war ich bis 1950 als Hauslehrer und Erzieher in Württemberg tätig.

Im Sommer 1951 bestand ich nach 4 vorklinischen Semestern das Vorphysikum an der Universität Tübingen.

Nach einem zweijährigen Studienaufenthalt in den USA legte ich 1954 das Physikum an der Universität München ab. Nach weiterem klinischen Studium in München unterzog ich mich hier im Herbst 1957 dem medizinischen Staatsexamen.

